



---

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 9/2011 z dnia 21 lutego 2011r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych  
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania  
świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące  
w skład programu terapeutycznego chemioterapii  
niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu  
produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie akromegalii przy wykorzystaniu produktu leczniczego Somavert® (pegwisomant)”.

**Uzasadnienie stanowiska**

Pegwisomant, lek sierocy w akromegalii, jest stosowany w III-IV linii leczenia, w przypadku oporności na inne terapie. W najnowszych wytycznych klinicznych Endocrine Society, Acromegaly Consensus Group<sup>7</sup> zakwalifikowany został do IV linii leczenia ze słabymi rekomendacjami co do skuteczności. Nie działa przyczynowo, a jedynie hamuje objawy choroby; jest przy tym terapią kosztowo nieefektywną (ICER ponad 500 tys./LYG).

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Somavert (pegwisomant) w leczeniu akromegalii. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, styczeń 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0396.

**Problem zdrowotny**

Akromegalia (ICD-10: E22.0) to powiększenie twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrost tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych w następstwie nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu (GH). Główną przyczyną nadmiernego wydzielania GH są gruczolaki przysadki wywodzące się z komórek somatotropowych. Konsekwencje kliniczne schorzenia wynikają zarówno z nadmiaru GH, jak i z objawów uciskowych powodowanych przez sam nowotwór.<sup>1</sup>

Nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu prowadzi do zwiększonej syntezy somatomedyn w wątrobie i tkankach obwodowych, głównie insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1). IGF-1 stymuluje podziały komórkowe w tkankach docelowych, czego efektem jest rozrost tkanek miękkich i kości, powiększanie się dystalnych części twarzy i kończyn, trzewi, kąta żuchwy z szerokim rozstawieniem i wypadaniem zębów. Występuje pogrubienie skóry, osłabienie mięśni,



nadmierne pocenie się, zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające układu ruchu, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia miesiączkowania u kobiet, a impotencja u mężczyzn. Choroba jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, zaburzeń metabolicznych, a także chorób nowotworowych. Ich konsekwencją jest zwiększona umieralność chorych na akromegalię, 2-3-krotnie większa niż przeciętnie u osób tej samej płci i wieku. Powolne wzrastanie guza i stopniowe pojawianie się charakterystycznych zmian wyglądu powoduje, że choroba rozpoznawana jest po około 10 latach.<sup>1</sup>

Częstość występowania – 50-70/mln, zachorowalność – 4/mln rocznie. W Polsce na akromegalię choruje ok. 2000 osób. Główną przyczyną zgonów w akromegalii są zdarzenia sercowo-naczyniowe (60%), choroby układu oddechowego (25%) i nowotwory (15%).<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia<sup>2,3</sup>**

Głównym celem leczenia jest zmniejszenie umieralności związanej ze zwiększonymi stężeniami GH i IGF-1. Stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz leczenie farmakologiczne agonistami dopaminy (bromokryptyna, kabergolina, kwinagolid), analogami somatostatyny o powolnym uwalnianiu (oktreotyd, lanreotyd) lub antagonistą receptora dla hormonu wzrostu – pegwisomantem. Wszystkie wymienione formy leczenia mają na celu kontrolę choroby przez zmniejszenie wielkości guza lub ograniczenie wydzielania GH.

Wybór leczenia zależy od wieku, ciężkości akromegalii oraz stwierdzanych powikłań. Postępowaniem z wyboru, szczególnie u chorych z mikrogruczolakiem (średnica guza <10mm) albo makrogruczolakiem (średnica >10mm) zlokalizowanym wewnątrzsiodłowo, jest przezklinowa resekcja guza. Leczenie chirurgiczne jest również niezbędne w przypadku znacznego pogorszenia pola widzenia oraz gdy dochodzi do nadciśnienia śródczaszkowego lub udaru przysadki. Skuteczność zabiegu zależy od wielkości guza i jego lokalizacji oraz od wyjściowego stężenia GH; w przypadku mikrogruczolaków osiąga 61-91%, zaś makrogruczolaków – 23-53%. Leczeniem zachowawczym z wyboru jest stosowanie analogów somatostatyny zarówno w terapii I rzutu, jak i u chorych operowanych, co prowadzi do normalizacji GH u 50-60% pacjentów, insulinopodobnego czynnika wzrostu u 60-70%, zmniejszenia wielkości guza u 20-80% leczonych, zmniejszenia nasilenia zaburzeń metabolicznych oraz zagrożenia zgonem. Jednak w niecałych 5% przypadków notuje się zwiększenie gruczolaka, mimo leczenia analogami somatostatyny. Operacyjne zmniejszenie guza (niecałkowita resekcja) poprawia skuteczność późniejszego leczenia analogami somatostatyny.

Jeśli podawanie analogu somatostatyny w monoterapii nie przynosi zadowalającej poprawy, należy zwiększyć dawkę lub częstość podawania, rozważyć stosowanie leku w pompie infuzyjnej lub dodatkowo włączyć agonistę dopaminy. Skuteczność agonistów dopaminy w leczeniu akromegalii jest mniejsza niż analogów somatostatyny oraz pegwisomantu, jednak mogą być one stosowane doustnie, zaś koszty leczenia są najniższe.

U chorych, u których cechy akromegalii występują pomimo farmakoterapii, należy rozważyć radioterapię, leczenie radiochirurgiczne lub ponowny zabieg operacyjny.

Stosowanie pegwisomantu jest postępowaniem ostatniego wyboru. W przeciwieństwie do innych form leczenia zachowawczego pegwisomant nie hamuje wydzielania GH, lecz blokuje jego działanie

na poziomie receptora. Efektem jest obniżenie stężenia IGF-1 oraz poprawa w zakresie większości klinicznych objawów akromegalii. Leczenie nie wpływa jednak na rozmiary guza przysadki ani na wydzielanie GH.

W ostatnich latach coraz większą uwagę wzbudza możliwość skojarzonego podawania pegwisomantu oraz analogów somatostatyny. Nieliczne dane przemawiają za celowością kojarzenia pegwisomantu z agonistami dopaminy.

W uchwale 45/12/2008 z 10 września 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie ze środków publicznych analogu somatostatyny lanreotydu (Somatuline Autogel®) w leczeniu akromegalii i gigantyzmu.

### **Proponowana terapia**

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonist receptoru hormonu wzrostu. Wiąże się z receptorami hormonu wzrostu na powierzchni komórki, blokując wiązanie się hormonu wzrostu z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki. Pegwisomant jest wysoce wybiórczy dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, np. z receptorem dla prolaktyny. Zahamowanie działania hormonu wzrostu przez pegwisomant prowadzi do obniżenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w surowicy, jak również innych powstających w wyniku stymulacji hormonalnej białek.<sup>4</sup>

Pegwisomant jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne lub radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub było nietolerowane.<sup>4</sup>

Światowe rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie pegwisomantu w trzeciej linii leczenia akromegalii (lub dalszych). Rekomendacje dotyczące finansowania: Canadian Expert Drug Advisory Committee (2006) – negatywna; Scottish Medicines Consortium (2006) – negatywna; HAS (Francja, 2004) – pozytywna; INAMI (Belgia, 2004-6) – pozytywna.

### **Efektywność kliniczna<sup>5</sup>**

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 1 podwójnie zaślepienie badanie RCT, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania 3 różnych dawek pegwisomantu – 10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie przez 12 tygodni, w porównaniu z placebo, oraz jego przedłużenie (obserwacja rok lub dłużej; utrata pacjentów z badania 27% po 18 mies.), a także 19 badań obserwacyjnych o niskiej jakości, spełniających kryteria włączenia do raportu. W większości badań obserwacyjnych (poza dwoma) nie występowała grupa kontrolna. Badania różniły się metodologią i kryteriami włączenia pacjentów.

Punktami końcowymi w badaniach były: stężenie IGF-1 (szansa normalizacji, zmiana stężenia w surowicy; pierwszorzędowy punkt końcowy, surogat), zmiana stężenia GH w surowicy, wielkość gruczolaka przysadki, jakość życia, rozmiar pierścionka, ocena metabolizmu glukozy, bezpieczeństwo. Jakość życia oceniano specyficznymi dla akromegalii kwestionariuszami: SSSA (Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly) i PASQ (Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire).

W RCT szansa normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy była prawie 6-krotnie, 28-krotnie i 43-krotnie wyższa u pacjentów stosujących odpowiednio 10, 15, 20 mg pegwisomantu niż w grupie placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji; wynik był znamieny statystycznie. W rocznym przedłużeniu RCT normalizacja stężenia IGF-1 wystąpiła u 97% pacjentów, w badaniach obserwacyjnych u 62-100% po roku i 75-100% po 2 latach leczenia. We wszystkich trzech grupach pacjentów w RCT odnotowano znamienne statystycznie redukcję stężenia IGF-1 po 12 tyg. leczenia oraz znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami stosującymi różne dawki.

Po 12 tyg. leczenia w RCT odnotowano znamieny statystycznie wzrost stężenia GH w surowicy dla dawki 15 i 20 mg pegwisomantu w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ), przy czym po fazie wzrostu następowała faza plateau.

W RCT nie odnotowano istotnych statystycznie zmian objętości gruczołka przysadki po zastosowaniu pegwisomantu, w badaniach obserwacyjnych obserwowano tak redukcję, jak i wzrost guza.

W RCT zanotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem SSSA – wynik całkowity, jak również zależną od dawki poprawę w niektórych podskalach. W badaniach obserwacyjnych, w których stosowano kwestionariusze SSSA lub PASQ, notowano co prawda istotną poprawę w niektórych podskalach, lecz bez możliwości jednoznacznego wskazania obszarów poprawy.

Opuchlizna rąk (rozmiar pierścionka) zmniejszyła się istotnie w RCT dla wyższych dawek leku; w badaniach obserwacyjnych na ogół nie była oceniana. Poprawa metabolizmu glukozy po zastosowaniu pegwisomantu nie została wiarygodnie udokumentowana.

Podobne wnioski otrzymano w przeglądzie systematycznym, do którego włączono 1 RCT i 17 badań obserwacyjnych. Autorzy konkludują: Pegwisomant jest wysoce skuteczny w normowaniu poziomu IGF-1 u osób z akromegalią. Nasilenie objawów chorobowych zmniejszyło się, ale brak jest długoterminowych dowodów potwierdzających skuteczność leku w zmniejszaniu nasilenia objawów chorobowych, poprawie jakości życia, przestrzeganiu zaleceń lekarzy oraz bezpieczeństwa.<sup>6</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących pegwisomant ( $n=160$ ) większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu było łagodnych lub umiarkowanie nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych, uważanych za związane ze stosowaniem leku, występujących w badaniach klinicznych u  $\geq 5\%$  pacjentów z akromegalią, należały zmiany w miejscu wstrzyknięcia 11%, poty 7%, ból głowy 6% i osłabienie 6%.<sup>4</sup>

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podawanymi w badaniach obserwacyjnych były: zakażenia górnych dróg oddechowych (25%), objawy grypopodobne (21%), przypadkowe zranienie (16%), ogólne dolegliwości bólowe (16%), hipercholesterolemia (14%), ból pleców (14%), ból stawów (12%), działania niepożądane związane z leczeniem (13%), zapalenie zatok (11%). Średni ważony odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wyniósł 12%, natomiast zgon wystąpił u 1,3% pacjentów.<sup>5</sup>

U 16,9% pacjentów otrzymujących lek obserwowano pojawienie się niskich mian przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu. Znaczenie kliniczne pojawienia się tych przeciwciał nie zostało ustalone.<sup>4</sup>

#### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Uzyskana w analizie kosztów efektywności wartość parametru ICER wyniosła 597 tys. złotych za dodatkowy rok życia uzyskany w wyniku leczenia pegwisomantem chorego z akromegalią, u którego dostępne leczenie standardowe nie pozwala uzyskać kontroli choroby.

W analizie kosztów-użyteczności różnica w efektywności pomiędzy scenariuszem z pegwisomantem i bez wynosiła 3,5 QALY, co przekłada się na ICUR ok. 466 tys. złotych/QALY w porównaniu do leczenia opartego na analogach somatostatyny i agoniście dopaminy.

Analiza wpływu na budżet płatnika wykazała spodziewany wzrost wydatków w przypadku wdrożenia programu terapeutycznego leczenia pegwisomantem chorych z akromegalią w granicach 5,8-9,0 mln złotych dla scenariusza podstawowego (włączenie 72 pacjentów); 2,1-3,3 mln złotych dla scenariusza minimalnego (26 chorych) albo 8,1-12,7 mln złotych dla scenariusza maksymalnego (101 chorych).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna.
2. Bolanowski M, Bar-Andziak E, et al. Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii. *Pol J Endocrinol* 2007;58(4):350–355
3. Krysiak R, Okopień, B, Marek B. Postępy w leczeniu akromegalii. *Pol Merk Lek*, 2008;XXIV(139):59
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Somavert®
5. Materiały dostarczone przez Producenta
6. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC Endocr Disord*. 2009;9:20.
7. Melmed S, Colao A, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509-1517.